

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-27008

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADS			
	ABB			
	ABC			
	ABF			
C 0 7 H 19/167				

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-169788	(71) 出願人	593030358 辻 邦郎 静岡県静岡市池田1375-11
(22) 出願日	平成6年(1994)7月21日	(71) 出願人	000113470 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町6番48号
		(72) 発明者	辻 邦郎 静岡県静岡市池田1375-11
		(72) 発明者	廣瀬 卓 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1ポ ーラ化成工業株式会社横浜研究所内
		(74) 代理人	弁理士 遠山 勉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗体産生細胞抑制剤

(57) 【要約】

【目的】 アレルギー性疾患や自己免疫疾患の原因となる生体の過剰対応反応を抑制する、とりわけ、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤を提供すると共に、この抗体産生細胞抑制剤を配合することで、安全性が高く、十分な薬効を有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬を提供する。

【構成】 ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上を抗体産生細胞抑制剤とし、これを、アレルギー性疾患治療薬又は自己免疫疾患治療薬に配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる抗体産生細胞抑制剤。

【請求項2】 前記ヌクレオシドがイノシンであることを特徴とする請求項1記載の抗体産生細胞抑制剤。

【請求項3】 前記ヌクレオチドがイノシン酸であることを特徴とする請求項1記載の抗体産生細胞抑制剤。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項に記載の抗体産生細胞抑制剤を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

【請求項5】 皮膚外用剤であることを特徴とする請求項4記載のアレルギー性疾患治療薬。

【請求項6】 請求項1～3のいずれか1項に記載の抗体産生細胞抑制剤を有効成分として含有する自己免疫疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は抗体産生細胞抑制剤及びアレルギー性疾患治療薬並びに自己免疫疾患治療薬に関する。詳しくは、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる抗体産生細胞抑制剤及びこれを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬並びに自己免疫疾患治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、食生活を中心とするライフスタイルの変化に伴い、全身性エリテマトーデス、結節性動脈周囲炎、強皮症、皮膚筋炎、慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患、あるいは、花粉症、枯草熱、アトピー性皮膚炎、遅延型接触皮膚炎等のアレルギー性疾患の罹患者が急増している。特に、花粉症については、3人に1人が罹患しているといわれる程、患者数は増大している。また、花粉症の原因となる植物についても、春の杉に留まらず、櫟、楷、ブタクサ、セイタカアワダチソウと種類も増え、従って、季節も通年に亘るようになってきた。

【0003】これらのアレルギー性疾患や自己免疫疾患は、抗体産生細胞等の人体における過剰対応がその原因であるとされている。例えば、自己免疫疾患には、多彩な自己抗体、自己抗原感作リンパ球の存在が確認されており、自己抗体単独、補体依存性、食細胞抗体性、キラー細胞依存性の反応のもとに組織障害を起こしていることも実験的に確かめられている。また、アレルギー性疾患も外部抗原に対する生体側の過剰防衛反応であり、抗体産生細胞等の過剰対応が原因であるとされている。

【0004】このようなアレルギー性疾患や自己免疫疾患の治療には、従来より抗ヒスタミン剤やステロイド剤等の投与が対症療法的に行われてきた。しかしながら、これらの薬剤を用いても十分な効果は得られず、副作用が強いため、又、長期連続投与できないため、その使用に

は大きな制限があった。そこで、アレルギー性疾患や自己免疫疾患に対する根本的治療の手段として、生体側の過剰対応を抑制する、例えば、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤やそれを用いた治療方法の開発が強く望まれていた。

【0005】また、花粉症など発症のタイミングが明かな疾患に対しては、生体の過剰対応を予防的に抑制することで発症を防ぐことも可能であり、このための有効な予防的治療手段の開発も望まれていた。

【0006】一方、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩等が抗体産生細胞の増殖を抑制し、生体の過剰対応反応を抑制することは知られておらず、これらを、アレルギー性疾患や、自己免疫疾患の予防的治療や治療に用いた報告もない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記観点からなされたものであり、アレルギー性疾患や自己免疫疾患の原因となる生体の過剰対応反応を抑制する、とりわけ、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤を提供すると共に、この抗体産生細胞抑制剤を配合することで、安全性が高く、十分な薬効を有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬を提供することを課題とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、過剰対応反応を抑制する物質を求めて、種々の物質を対象として抗体産生細胞抑制作用を指標にスクリーニングを重ね、鋭意研究を進めた結果、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩が抗体産生細胞の増殖を抑制して、過剰対応反応を抑制する作用を有することを見出し本発明を完成させた。

【0009】すなわち本発明は、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる抗体産生細胞抑制剤、及びこれを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬である。

【0010】ここで、本明細書に用いるアレルギー性疾患治療薬、自己免疫疾患治療薬中の「治療」とは、症状を抑制もしくは低減させるための治療の他に、症状の発症を防ぐいわゆる予防的治療を含む概念として用いられる。

【0011】以下、本発明について詳細に説明する。

【0012】＜1＞本発明の抗体産生細胞抑制剤
本発明の抗体産生細胞抑制剤は、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる。

【0013】ここで、ヌクレオシドとは、核酸塩基と単糖類が結合した核酸類縁体であり、具体的には、イノシン、アデノシン、グアノシン等のプリンヌクレオシド、シチジン、チミジン、ウリジン等のピリミジンヌクレオ

シドが例示できる。更に、これ以外にも、シュードウリジンやツベルシジン等の変形ヌクレオシドも本発明の抗体産生細胞抑制剤として用いることが可能である。

【0014】ヌクレオチドは上記ヌクレオシドの糖鎖の水酸基の1個以上がリン酸とエステル結合したものであり、具体的には、イノシン酸、アデニル酸、グアニル酸、シチジル酸、チミジル酸、ウリジル酸等が挙げられる。ここで、ヌクレオシドにおいては、リン酸化される水酸基は、2'位、3'位、5'位の3箇所にあるので、上述のそれぞれのヌクレオチドについて3種類の異性体が存在する。イノシン酸を例に挙げれば、これらは、2'-イノシン酸、3'-イノシン酸、5'-イノシン酸の3種である。

【0015】ヌクレオチドには、また、上記エステル結合したリン酸に更にリン酸が結合したものもありヌクレオシドに結合したリン酸の数により、一リン酸化物、二リン酸化物、三リン酸化物等のヌクレオチドがある。例えば、上記イノシン酸とは、イノシナーリン酸のことであるが、そのイノシン酸のひとつイノシン-5'-一リン酸(5'-イノシン酸)に更にリン酸が結合したイノシナー5'-二リン酸、イノシン-5'-三リン酸等がある。

【0016】更に、本発明の抗体産生細胞抑制剤には、上記ヌクレオチドの塩を用いることも可能であるが、このような塩としては、生理的に許容できる塩であれば特に限定はなく、例えば、ヌクレオチドとナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属との塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリエタノールアンモニウム等のアンモニウムとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

【0017】このようなヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩を用いて本発明の抗体産生細胞抑制剤は構成されるが、本発明においては、これらの1種を単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。また、これらの化合物のうち、本発明においては、イノシン、イノシン酸、イノシン酸の塩等が好ましく用いられる。尚、これらのヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩は、核酸類縁物質として生体内に存在しており、またこれらの化合物は何れも市販されているので、入手は容易である。

【0018】更に、これらのヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩は、上述のように核酸類縁物質で生体内に過剰に存在しているため、その安全性が高いことは言うまでもない。

【0019】<2>本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬

本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬は、上記抗体産生細胞抑制剤の1種又は2種以上を有効成分として含有する。上記薬剤中における抗体産生細胞

抑制剤の作用は、アレルギー性疾患あるいは自己免疫疾患の原因とされる生体の過剰対応に關する抗体産生細胞の増殖を抑制することである。

【0020】本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬の剤型は、特に限定されないが、一般に製剤上許容される無害の一種、あるいは数種のベヒクル、担体、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、矯味矯臭剤、コーティング剤、着色剤、糖衣剤、崩壊剤、増量剤、滑沢剤等と共に混和して、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水薬等の経口投与剤、軟膏剤、クリーム、ローション剤等の経皮投与剤、無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射剤とすることができる。これらは、抗体産生細胞抑制剤として上記ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上を配合する以外は、従来公知の技術を用いて製造することができる。

【0021】例えば、上記抗体産生細胞抑制剤とコーンスターチ、ゼラチン等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、馬鈴薯デンプン、アルギン酸ナトリウム等の膨化剤、乳糖、ショ糖等の甘味剤等を、配剤して散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の経口投与剤とすることができる。また、注射剤とする場合は、溶媒として注射用蒸留水、又はポリエチレングリコール等が使用され、あるいはこれに分散剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤等を必要に応じて添加してもよい。

【0022】経皮投与剤とする場合には、ワセリン、流動パラフィン等の炭化水素類、ホホバ油、ミツロウ等のエステル類、オリーブ油、牛脂等のトリグリセライド類、セタノール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、ベヘン酸等の脂肪酸類、POE硬化ヒマシ油、ステアリン酸モノグリセライド等のノニオン界面活性剤類、石鹸、ラウリル硫酸ナトリウム等のアニオン性界面活性剤、ステアリルアンモニウムクロライド等のカチオン性界面活性剤、グリセリン、1,3-ブタンジオール等の多価アルコール類、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸等の保湿剤、パラベン類、グルコン酸クロルヘキシジン等の防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤等の安定剤等の任意成分とともに上記抗体産生細胞抑制剤を配剤すれば、軟膏、クリーム、ローション剤等を得ることができる。

【0023】また、同様にして上記抗体産生細胞抑制剤を、通常、化粧料、医薬部外品等に配合される任意成分と共に配合して、過剰対応抑制作用を有する化粧料、医薬部外品等として用いることも可能である。

【0024】更に、これらの薬剤には、生体過剰対応反応に併発しがちな炎症、発赤を抑える消炎鎮痛剤等、他の薬効成分を各種目的に合わせて加えることも可能である。本発明のアレルギー性疾患治療薬あるいは自己免疫疾患治療薬の好適な適用量は、疾患の種類、症状、患者の年齢、性別、体重等により異なるが、成人1人1日当

たり、抗体産生細胞抑制剤の量として、注射薬で10～500mg、経口投与剤で20～1000mgである。更に好ましくは、注射剤で50～200mg、経口投与剤で100～300mgである。注射剤の投与方法としては、静脈内投与、動脈内投与、門脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与等が例示できる。

【0025】また、経皮投与剤の適用量及び適用方法は、経皮投与剤の全量に対して抗体産生細胞抑制剤を0.1～10重量%含有させた薬剤を、1日数回一様に患部に塗布すればよい。更に、より好ましい抗体産生細胞抑制剤の含有量をいえば、1～5重量%である。尚、経皮投与剤の適応部位については、顔、手、足の露出部分にとどまらず、頭皮等の全身の皮膚に適用可能である。

【0026】

【作用】本発明の抗体産生細胞抑制剤は、抗体産生細胞の増殖を抑制することで、生体の過剰対応反応を抑制する作用を有する。以下に、本発明の抗体産生細胞抑制剤として、表1に示す各種のヌクレオシド、ヌクレオチド塩を用いた抗体産生細胞抑制作用の評価実験について述べる。

【0027】抗体産生細胞抑制作用の評価は、ジェルン(Jern)らが開発した溶血ブランク法(Science, 140, 405, 1963)に従って、脾細胞の抗体産生細胞数を計数する方法を用いた。

【0028】1群6匹づつ60週齢の老齢ddy系雄性マウス9群のうち1群にはコントロールとして生理食塩水を、他の8群には表1に示す各種ヌクレオシド、ヌクレオチド塩を5g/mLの濃度で含有する生理食塩水溶液を、1匹当たり0.5mLづつ腹腔内投与した。

【0029】その後、全マウスに 4×10^8 個/mLの羊赤血球(SRBC)を0.25mLづつ投与し、感作させた。感作後1日目、2日目、3日目の計3回、全マウスに、感作前に投与したものと同一試験液を、感作前の投与と同様にして1匹当たり0.5mLづつ腹腔内投与した。

【0030】各試験液の腹腔内投与終了の翌日、各群のマウスの脾臓を摘出し、脾細胞中の抗体産生細胞をジェルンらの方法に準じて検出し、その細胞数を計測した。この計測結果を用いて、コントロール群の抗体産生細胞数からヌクレオシド、ヌクレオチド塩投与群の抗体産生細胞数を引いた値をコントロール群の抗体産生細胞数で除した値に100をかけた値を求め、これを抗体産生細胞抑制率として評価に用いた。尚、抗体産生細胞抑制率の計算に用いた各群の抗体産生細胞数は、各群6匹のマウスの平均値であった。結果を表1に示す。

【0031】

【表1】

抗体産生細胞抑制剤	抗体産生細胞抑制率(%)
イノシン	11
イノシン酸ナトリウム	29
チミジン	9
チミジル酸ナトリウム	13
アデノシン	9
アデニル酸ナトリウム	21
グアノシン	9
グアニル酸ナトリウム	14

【0032】この結果より、本発明の抗体産生細胞抑制剤であるヌクレオシド、ヌクレオチド塩等は抗体産生細胞の増殖を抑制していることがわかり、これにより、本発明の抗体産生細胞抑制剤が生体の過剰対応反応を抑制する作用を有するといえる。

【0033】更に、上記実験では、マウス1匹当たりのヌクレオシド、ヌクレオチド塩の投与量が極めて多かったにもかかわらず、異常を起こしたマウスは全くなく、本発明の抗体産生細胞抑制剤の安全性が高いことがわかる。

【0034】また、この様な抗体産生抑制剤を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬や自己免疫疾患治療薬は、その有効成分である上記ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチド塩の優れた抗体産生細胞増殖抑制作用により、生体の過剰対応反応を抑制し、上述のような生体の過剰対応反応が原因とされる様々なアレルギー性疾患や自己免疫疾患の治療に対して有効に働くものである。

【0035】更に、アレルギー性疾患や自己免疫疾患のうちでも、特に花粉症など発症のタイミングが明かな疾患に対しては、上記薬剤の投与により、予め抗体産生細胞の増殖を抑制しておくことで、アレルギー原に対する生体の過剰対応を抑制することができ、結果としてその発症を防ぐという予防的治療の効果を持たせることも可能である。

【0036】

【実施例】以下に、本発明の抗体産生細胞抑制剤を含有するアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬の実施例を説明する。尚、以下に用いる配合量は全て重量部とする。

【0037】

【実施例1～6】 顆粒剤

表2の成分をグラッド造粒装置に秤込み、低速回転で混合した後、高速回転で水を噴霧しながら造粒し、40℃で48時間、送風乾燥した後、篩過して整粒し顆粒剤を得た。また、同様にして本発明の抗体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の顆粒剤を製造した。

【0038】

【表2】

成 分	配 合 量 (重量部)						
	実 施 例						比較例
	1	2	3	4	5	6	1
イノシン	50	—	—	—	—	—	—
イノシン酸ナトリウム	—	30	—	—	—	—	—
グアノシン	—	—	50	—	—	—	—
チミジン	—	—	—	50	—	—	—
チミジル酸ナトリウム	—	—	—	—	50	—	—
ウリジン	—	—	—	—	—	50	—
乳糖	30	30	30	30	30	30	30
結晶セルロース	15	25	15	15	15	15	55
ヒドロキシプロピルセルロース	5	15	5	5	5	5	15

【0039】

【実施例7】 注射剤

表3に示す処方成分を攪拌可溶化させ、0.1μmのポアサイズのフィルターで濾過し滅菌して、アンプルに充填し注射剤を得た。

【0040】

【表3】

成 分	配合量(重量部)
イノシン酸ナトリウム	10.0
塩化ナトリウム	0.5
蒸留水	89.5

【0041】

【実施例8】 親水軟膏

表4に示す処方成分をニーダーで混練りし親水軟膏を得た。また、同様にして本発明の抗体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の親水軟膏を製造した。

【0042】

【表4】

成 分	配 合 量 (重量部)	
	実施例8	比較例2
イノシン酸ナトリウム	5.00	—
白色ワセリン	23.75	25.0
ステアリアルアルコール	19.00	20.0
プロピレングリコール	11.40	12.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	3.80	4.0
モノステアリン酸グリセリン	0.95	1.0
メチルパラベン	0.095	0.1
プロピルパラベン	0.095	0.1
精製水	35.91	37.8

【0043】

【実施例9】 皮膚外用液剤

表5に示す処方成分を室温で攪拌可溶化し皮膚外用液剤を得た。

【0044】

【表5】

成 分	配合量(重量部)
イノシン酸ナトリウム	5
リン酸水素ナトリウム	2
グリセリン	5
1, 3-ブタンジオール	5
塩化ベンザルコニウム	0.1
精製水	82.9

【0045】＜本発明のアレルギー性疾患治療薬の評価＞
上記実施例で得られた各種薬剤について、アトピー性

皮膚炎の罹患者及び花粉症の罹患者にそれぞれ実使用テストをしてもらい、アレルギー性疾患治療薬としての効果を評価した。

【0046】(1)アトピー性皮膚炎に対する効果
アトピー性皮膚炎に悩むパネラー20名を2つのグループに分け、一方のグループには実施例8で得られた親水軟膏を、もう一方のグループには比較例2の親水軟膏を、通常の方法でそれぞれ1ヶ月間使用してもらい、使用開始から1ヶ月後に症状の改善度についてアンケートで答えてもらった。結果を表6に示す。

【0047】

【表6】

アトピー性皮膚炎の改善度	アンケート回答人数	
	実施例8	比較例2
改善した	5	2
変わらない	5	8
悪化した	0	0

【0048】この結果より、本発明の生体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の親水軟膏に比べて、本発明のアレルギー性疾患用の親水軟膏は、生体過剰対応反応が原因で起こる疾患の一つであるアトピー性皮膚炎の症状を改善する効果に優れていることがわかる。

【0049】(2)花粉症に対する効果

杉花粉症の罹患者20人を任意に10名づつ2つのグループに分け、一方のグループには実施例2で得られた顆

粒剤を、もう一方のグループには比較例1の顆粒剤をそれぞれ杉花粉の飛散する約1～2ヶ月前である2月より1ヶ月間1日1gづつ服用してもらい、その年の杉花粉の飛散時期が終わった後、花粉症の症状がどの様な具合であったかをアンケートで答えてもらった。結果を表7に示す。

【0050】

【表7】

花粉症の改善度	アンケート回答人数	
	実施例2	比較例1
例年より軽かった	5	1
例年通り	4	7
例年より重かった	1	2

【0051】この結果より、本発明の生体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の顆粒剤に比べて、本発明のアレルギー性疾患用の顆粒剤が、花粉症の発症を予防的に治療する効果に優れていることが明かである。

【0052】

【発明の効果】本発明の抗体産生細胞抑制剤は、抗体産

生細胞の増殖を抑制する作用を有し、生体過剰対応反応を抑制する上、安全性も高い。また、これを含有するアレルギー性疾患治療薬、自己免疫疾患治療薬は、これらの疾患を治療する効果、あるいは、これらの疾患を予防的に治療する効果を有すると共に、長期連続使用が可能である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 19/20				

(72) 発明者 平井 義和
 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地 1 ポ
 ーラ化成工業株式会社横浜研究所内

(72) 発明者 村松 宜江
 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地 1 ポ
 ーラ化成工業株式会社横浜研究所内

(72) 発明者 八木 正喜
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
 成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 福田 寿之
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
 成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 稲岡 増規
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
 成工業株式会社戸塚研究所内